

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

15

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07H 19/06, 19/10, 19/20, 19/16, A61K 31/70		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/11204 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. April 1996 (18.04.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/01412		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Oktober 1995 (05.10.95)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: P 44 36 995.6 7. Oktober 1994 (07.10.94) DE 195 18 216.2 10. Mai 1995 (10.05.95) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): MATTHES, Eckart [DE/DE]; Altlandsberger Chaussee 76, D-15345 Eggersdorf (DE). VON JANTA-LIPINSKI, Martin [DE/DE]; Mittelweg 75, D-12487 Berlin (DE).			
(74) Anwalt: BAUMBACH, Fritz; Biotez Berlin-Buch GmbH, Patentstelle, Robert-Rössle-Strasse 10, D-13125 Berlin (DE).			
(54) Title: NOVEL β -L-NUCLEOSIDES AND THEIR USE			
(54) Bezeichnung: NEUE β -L-NUCLEOSIDE UND IHRE VERWENDUNG			
(57) Abstract			
The invention relates to novel β -L-pyrimidine and β -L-purine nucleosides and their use as pharmaceutical active substances and agents for the prophylaxis and/or treatment of infections caused particularly by the hepatitis-B virus (HBV) and the AIDS virus (HIV). Fields of application of the invention are medicine and the pharmaceutical industry.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft neue β -L-Pyrimidin- und β -L-Purinnucleoside und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, die insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (HBV) bzw. das AIDS-Virus (HIV) verursacht sind. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

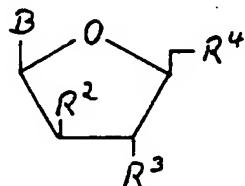
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasiliens	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Canada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

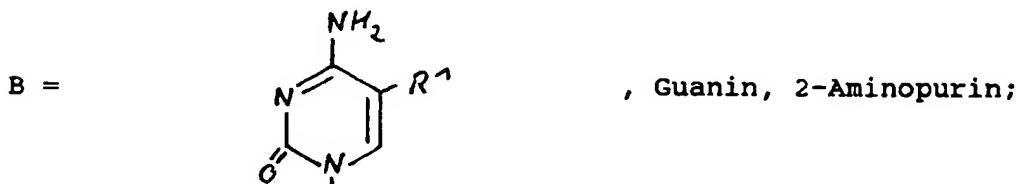
Neue B-L-Nucleoside und ihre Verwendung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue B-L-Nucleoside der allgemeinen Formel



worin



R¹ = H, Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlorethyl;

R² = H, OH;

R³ = F, OH; wenn R²=H, dann R³=F, wenn R²=OH, dann R³=OH

R⁴ = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die

in einer Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

bedeuten, und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe bzw. Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen, die insbesondere durch das Hepatitis B-Virus (HBV) bzw. das HIV (human immunodeficiency virus) verursacht sind. Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Das HBV ist das auslösende Agens für die Hepatitis B, einer Infektionskrankheit, von der weltweit etwa 200 Millionen Menschen betroffen sind und deren chronische Form mit einem erhöhten Risiko für ein primäres Leber-Carcinom verbunden ist,

welches allein in China zu etwa einer Million Tumorneuerkrankungen pro Jahr führt.

Eine wirksame und verträgliche antivirale Therapie fehlt bisher. Der Einsatz von Adeninarabinosidmonophosphat und Acyclovir blieb auf wenige klinische Studien begrenzt, bedingt durch die z.Z. erheblichen Nebenwirkungen und die nur teilweisen und vorübergehenden Behandlungserfolge (Alexander et al. British Medical Journal 292, 915 (1986)). Einzig mit Interferon wurde in letzter Zeit in etwa 50% der behandelten Fälle ein länger dauernder Behandlungserfolg erzielt.

Als ähnlich unbefriedigend muß die Therapie von HIV-Infektionen (AIDS) angesehen werden, das als Spätfolge einer Infektion von T-4-Lymphozyten mit dem HIV zum Zusammenbruch der immunologischen Abwehr führt. Die bisherige antivirale Therapie mit Azidothymidin und in letzter Zeit mit dem besser verträglichen Didesoxyinosin haben den tödlichen Ausgang des Immunschwächesyndroms zwar verzögern, jedoch nicht verhindern können.

Neue potentiell wirksame Mittel sind eine Reihe von Nucleosidanalogia, die aus folgenden Schriften bekannt sind:

1. EP 0 277 151 und EP 0 254 268 - 3'-Fluornucleoside von Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin.
2. WO 89/01776 - 2'-Fluorarabinofuranosyl-5-ethyluracil.
3. EP 0 302 760 - 2',3'-Didesoxynucleoside verschiedener Purinderivate.
4. EP 0 322 384 und EP 0 409 227 - Zuckermodifizierte Purin- und Pyrimidinnucleoside.
5. EP 0 330 992 - Cyclopentanderivate von Purinen und Pyrimidinen.
6. EP 0 434 450, EP 0 349 242, US 4 999 428 und WO 91/00282 - Carbozyklische Nucleoside von Purinderivaten.
7. EP 0 433 898 - Oxetan-Derivate von Purinen und Pyrimidinen.
8. EP 0 442 757 - 3'-Fluornucleoside .

Alle hier beschriebenen Nucleoside liegen in D-Form vor. L-Nucleoside, die Enantiomeren der natürlich vorkommenden D-Nucleoside, galten lange Zeit als enzymatisch nicht metabolisierbar und damit in biologischen Systemen als

unwirksam. Mit diesem Dogma wurde 1992 durch die Befunde von Spadari et al gebrochen, die gezeigt haben, daß β -L-Thymidin zwar von der zellulären TdR-Kinase nicht umgesetzt wird, aber ein Substrat des entsprechenden Enzyms des Herpes simplex Virus 1 ist (Spadari et al, J. Med. Chem. 1992, 35, 4214-4220). In der Folgezeit sind eine Reihe von β -L-Nucleosidanalogen in reiner Form hergestellt bzw. gereinigt worden, wie z. B.: β -L-Didesoxycytidin (L-ddC) (M. Mansuri et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1991, 1, 65-68), β -L-5-Fluor-didesoxycytidin (L-FddC) und β -L-5-Fluor-didesoxyuridin (L-FddU) (T.-S. Lin et al, J. Med. Chem. 1994, 37, 798-803); β -L-3-Thiacytidin (L-3TC) (C. N. Chang et al, J. Biol. Chem. 1992, 267, 22414-22420) und β -L-5-Fluorthiacytidin (L-FTC) (P. A. Furman et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1992, 36, 2686-2692). Diese Verbindungen sind bezüglich ihrer antiviralen Wirksamkeit gegenüber der HBV- bzw. der HIV-Replikation sowie ihrer antiproliferativen Toxizität mit den entsprechenden Enantiomeren verglichen worden.

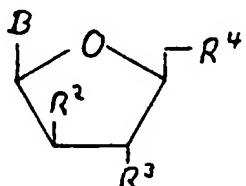
Weitere Synthesen von L-Nucleosiden sind beschrieben in

- A. Holy, Collect. Czech. Chem. Commun 1972, 37, 4072-4087
- M. J. Robins et al, J. Org. Chem 1970, 35, 636-639
- Y. Abe et al, Chem. Pharm Bull 1980, 28, 1324-1326.

Es sind jedoch keine Verbindungen bekannt, die an der 3'-Position des Zuckerrestes mit Fluor modifiziert sind bzw. die einen L-Arabinofuranosylrest enthalten.

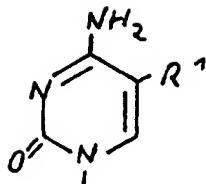
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue antiviral wirksame β -L-Nucleoside zu entwickeln, die gegen Hepatitis B- und HIV-Infektionen wirksam sind und die bei guter Verträglichkeit und geringer Toxizität eine hohe Wirksamkeit gegen diese Infektionen aufweisen.

Überraschenderweise zeigen β -L-Nucleoside der allgemeinen Formel



worin

B =



Guanin, 2-Aminopurin;

R¹ = H, Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlor-ethyl;

R² = H, OH;

R³ = F, OH; wenn R²=H, dann R³=F, wenn R²=OH, dann R³=OH

R⁴ = OH, O-Acetyl, O-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die

in eine Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,

bedeuten, eine hohe antivirale Wirksamkeit.

Besonders wirksam sind 3'-fluormodifizierte Verbindungen der Formel I, unter ihnen B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorcytidin, B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin, B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chlorcytidin und B-L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorguanosin. Auch B-L-5-Methylcytosinarabinosid zeigt eine hohe Wirksamkeit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Kondensation von Zuckerteil und Heterocyclus bzw. durch Abwandlung des L-Ribosylrestes.

So wird z. B. L-Ribose acetyliert und mit der heterocyclischen Base kondensiert. Das entstandene L-Ribonukleosid wird deoxygeniert und danach in 3'-Position modifiziert, beispielsweise fluoriert. Das Ausgangsmaterial L-Ribose kann auf einfache Weise durch Epimerisierung von L-Arabinose gewonnen werden, wodurch die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen auch ökonomisch tragfähig ist.

Die Erfindung soll nachfolgend durch Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele:

1. Synthese von β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin

Eine Lösung von 1-(5-O-Acetyl-2,3-didesoxy-3-fluor- β -L-ribofuranosyl)thymin (788 mg, 2,8 mmol, 1,2,4-Triazol (400 mg, 5,6 mmol) und 4-Chlorphenyldichlorphosphat (0,67 ml, 4,2 mmol) in Pyridin (25 ml) verbleibt für fünf Tage bei Raumtemperatur. Anschließend wird dem dunkelbraunen Reaktionsgemisch konzentrierte Ammoniaklösung (40 ml) hinzugefügt [(W.L.J.Sung, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1089 (1981)]. Nach 10 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und an Dowex WX 8 (H⁺-Form, 50 ml) mit Wasser (1000 ml) und 5%iger Ammoniaklösung (300 ml) als Elutionsmittel säulenchromatographisch gereinigt. Aus dem ammoniakalkalischen Eluat wird die Titelverbindung als Rohprodukt erhalten. Eine säulenchromatographische Trennung des Rohmaterials an Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm) (Merck), mit Chloroform (15% Methanol) liefert β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin, das aus Methanol mit wenig HCL als Hydrochlorid erhalten wird (314 mg, 41% Ausbeute).

MS: m/z 243 (M⁺-HCl);

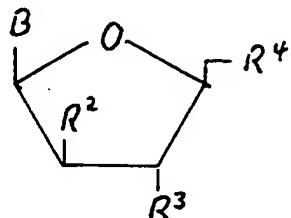
UV (H₂O, pH=7): λ_{max} 278 nm (7430).

2. Bestimmung der antiviralen Aktivität von β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin (L-FMetCdR)

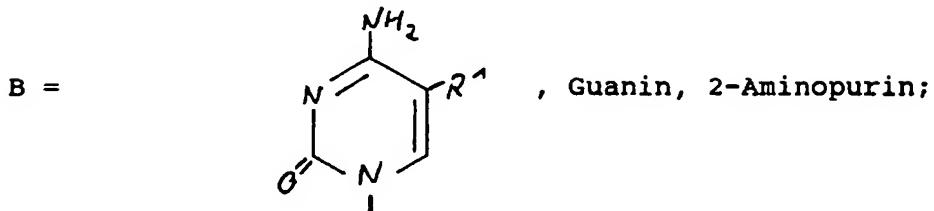
Menschliche Hepatoblastomzellen, die mit dem Hepatitis B Virus

(HBV) transfiziert wurden (HepG2 2.2.15 Zellen) und permanent das Virus produzieren [(Sells et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 1005 (1987)] wurden in RPMI 1640 Medium inkubiert, dem 2mM Glutamin und 10% fetales Kälberserum zugesetzt wurde. Nach 5-tägiger Inkubation wurde das Medium erneuert und das L-FMetCdR den Ansätzen in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt. Alle zwei Tage wurde das Medium gewechselt und dabei auch die Hemmstofflösung ersetzt.

Nach 8-tägiger Inkubation der Zellen mit L-FMetCdR wurde das Medium zentrifugiert und die Viren aus dem Überstand mit 10% Polyethylenglykol gefällt, die HBV-DNA daraus gereinigt und mittels Dot-Blot-Analyse quantifiziert [(E. Matthes et al. Antimicrob. Agents Chemother. 34, 1986 (1990)]. L-FMetCdR ist in der Lage, die Synthese von HBV vollständig zu unterdrücken. Die Konzentration des Hemmstoffes, die die von den Zellen ins Medium abgegebene Menge an HBV-DNA um 50% reduziert, ist kleiner als 0,2 μ M. Eine 50%ige Hemmung der Proliferation der HepG2 2.2.15 Zellen (CD_{50}) wird erst bei Konzentrationen größer als 400 μ M erreicht.

Patentansprüche**1. Neue β -L-Nucleoside der allgemeinen Formel**

worin



$R^1 = H, \text{Methyl, Halogen, Formyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Chlor-ethyl};$

$R^2 = H, OH;$

$R^3 = F, OH; \text{ wenn } R^2=H, \text{ dann } R^3=F, \text{ wenn } R^2=OH, \text{ dann } R^3=OH$

$R^4 = OH, O\text{-Acetyl, O\text{-Palmitoyl, Alkoxy-Carbonyl, Phosphonat, Mono-, Di-, Triphosphat, bzw. eine andere Schutzgruppe, die}$

$\text{in einer Folgereaktion in die Hydroxygruppe umgewandelt werden kann,}$

bedeuten.

2. β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorcytidin**3. β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-methylcytidin****4. β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluor-5-chlorcytidin****5. β -L-2',3'-Didesoxy-3'-fluorguanosin****6. β -L-5-Methylcytosinarabinosid**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/DE 95/01412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07H19/06 C07H19/10 C07H19/20 C07H19/16 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 11, November 1971 WASHINGTON US, page 1112</p> <p>R.L.TOLMAN ET AL. 'Synthesis of 1-beta-L-Arabinofuranosylcytosine the Enantiomer of Cytosine Arabinoside.' Siehe, Schema I, Verbindung 2</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 1996

Date of mailing of the international search report

23.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax. (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PL1/DE 95/01412

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 9, September 1971 WASHINGTON US, pages 882-883, D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' see page 883, column 2, line 19 - line 27 ---	1
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 22, 30 October 1992 WASHINGTON US, pages 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' cited in the application see the whole document ---	1-6
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 6, 18 March 1994 WASHINGTON US, pages 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' cited in the application see the whole document -----	1-6
Y	EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27 January 1988 cited in the application see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 95/01412

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-254268	27-01-88	JP-A-	63107936	12-05-88
		US-A-	4963662	16-10-90
		US-A-	5153180	06-10-92
		AU-B-	615431	03-10-91
		AU-B-	1259288	10-11-88

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/01412

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 6 C07H19/06 C07H19/10 C07H19/20 C07H19/16 A61K31/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07H A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 14, Nr. 11, November 1971 WASHINGTON US, Seite 1112 R.L.TOLMAN ET AL. 'Synthesis of 1-beta-L-Arabinofuranosylcytosine the Enantiomer of Cytosine Arabinoside.' Siehe, Schema I, Verbindung 2 ---	1 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfundenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfundenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'A' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

12.Januar 1996

23-01- 1996

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scott, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PL/DE 95/01412

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 14, Nr. 9, September 1971 WASHINGTON US, Seiten 882-883, D.T.GISH ET AL. 'Nucleic Acids. 12. Synthesis of the L-Enantiomer of 1-beta-Arabinofuranosylcytosine and of 02,02'-Anhydro-1-beta-D-arabinofuranosylcy tosine.' siehe Seite 883, Spalte 2, Zeile 19 - Zeile 27 ---	1
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 22, 30.Oktober 1992 WASHINGTON US, Seiten 4214-4220, S.SPADARI ET AL. 'L-Thymidine Is Phosphorylated by Herpes Simplex Virus Type I Thymidine Kinase and Inhibits Viral Growth.' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 6, 18.März 1994 WASHINGTON US, Seiten 798-803, T-S LIN ET AL. 'Synthesis and Biological Evaluation of 2',3'-Dideoxy-L-Pyrimidine Nucleosides as Potential Antiviral Agents Against Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis B Virus (HBV).' in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	EP,A,0 254 268 (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR) 27.Januar 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 95/01412

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-254268	27-01-88	JP-A-	63107936	12-05-88
		US-A-	4963662	16-10-90
		US-A-	5153180	06-10-92
		AU-B-	615431	03-10-91
		AU-B-	1259288	10-11-88